



PERSPETIVAS SOBRE DROGAS

Os canabinoides sintéticos na Europa

Os canabinoides sintéticos constituem o maior grupo de compostos atualmente monitorizados a nível europeu pelo EMCCDA, através do mecanismo de alerta rápido sobre novas substâncias psicoativas da UE. Nesta análise, apresentam-se os atuais conhecimentos sobre essas substâncias, bem como sobre as tendências de produção, disponibilidade e consumo das mesmas e sobre os danos causados.

Os canabinoides sintéticos são um grupo de substâncias que imitam os efeitos do (-)-*trans*- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), a substância que é a principal responsável pela maioria dos efeitos psicoativos da canábis. À semelhança do THC, os canabinoides sintéticos ligam-se aos recetores de canabinoides no organismo. É por este motivo que estas substâncias são utilizadas para criar uma vasta gama de produtos «*legal high*» («drogas legais») vendidos como substitutos legais da canábis. Os canabinoides sintéticos constituem o maior grupo das novas substâncias psicoativas monitorizadas pelo Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCCDA).

Os chamados produtos «*legal high*» com canabinoides sintéticos são vendidos como «misturas de ervas para fumar» desde meados da década de 2000. Estes produtos não contêm canábis mas, quando fumados, produzem efeitos semelhantes. Estas substâncias têm sido objeto de abordagens de marketing inovadoras e estão amplamente disponíveis na Internet e, em alguns países, em lojas convencionais (frequentemente designadas por «head» ou «smart»).

O número de canabinoides sintéticos, a sua diversidade química e o ritmo a que surgem tornam este grupo de compostos particularmente difícil de detetar, monitorizar e dar resposta. Os fornecedores visam, simplesmente, imitar os efeitos do THC, o que, na prática, torna os canabinoides sintéticos descartáveis. Sempre que um canabinoide sintético é, ou está em vias de ser, controlado legalmente, os fabricantes podem ter uma ou várias substâncias substitutas prontas para serem vendidas.

Ainda pouco se sabe sobre a forma como estas substâncias funcionam e sobre os seus efeitos tóxicos para os seres

emccda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids



humanos. No entanto, o seu consumo tem causado um elevado número de intoxicações graves e mesmo de mortes, algumas das quais resultantes de intoxicações em massa. É possível que, para além de serem muito potentes, algumas delas tenham meias-vidas longas e possam provocar efeitos psicoativos prolongados. Além disso, é provável que, pelo menos, algumas destas substâncias afetem as funções fisiológicas do organismo, para além dos efeitos sobre os recetores de canabinoides.

A presente análise visa fazer o ponto da situação acerca dos atuais conhecimentos sobre estas substâncias e os seus efeitos, bem como das tendências em matéria de produção, disponibilidade e consumo.

O aparecimento dos canabinoides sintéticos

Apesar dos rumores na Internet, desde meados da década de 2000, sobre a existência de «misturas de ervas para fumar» vendidas como «*legal high*» capazes de produzir «fortes» efeitos semelhantes aos da canábida, só em 2008 investigadores forenses detetaram pela primeira vez, na Alemanha e na Áustria, o canabinoide sintético JWH-018 num produto vendido sob a marca «Spice». Subsequentemente, foram detetados vários canabinoides em misturas para fumar ou em pretensos incensos/ambientadores. Os produtos Spice Gold, Spice Silver e Yucatan Fire são exemplos típicos, mas depois deles apareceram muitos outros produtos. Muitos dos canabinoides detetados nesses produtos foram inicialmente desenvolvidos por cientistas que investigavam de que modo os canabinoides afetam o organismo e pretendiam determinar se estes poderiam ser utilizados no tratamento de doenças e dos respetivos sintomas, tais como doenças neurodegenerativas, toxicodependência, distúrbios dolorosos e cancro. Até agora, porém, tem sido difícil separar as propriedades terapêuticas desejadas dos efeitos psicoativos indesejados.

Os canabinoides sintéticos constituem o maior grupo de compostos atualmente monitorizados através do mecanismo de alerta rápido da UE. 1 em 2008, 9 em 2009, 11 em 2010, 23 em 2011, 30 em 2012, 29 em 2013, 30 em 2014, 25 em 2015 e 11 em 2016. No total, foram notificados ao EMCDDA, até dezembro de 2016 ⁽¹⁾, 169 canabinoides sintéticos.



Os canabinoides sintéticos desempenham um papel importante no mercado em rápida mutação de «*legal highs*», um termo genérico utilizado para descrever (novas) substâncias psicoativas não regulamentadas que, geralmente, pretendem imitar os efeitos das drogas controladas e ser vendidas no mercado aberto. Existem poucos dados sobre o seu consumo, os riscos e danos que envolvem são em grande medida desconhecidos e as drogas muito potentes causam grande preocupação. As misturas para fumar que contêm canabinoides sintéticos, por exemplo, podem apresentar consideráveis variações de lote para lote ou dentro de um mesmo lote, quer em termos das substâncias presentes quer das suas concentrações.

O fabrico de produtos com canabinoides sintéticos

A maior parte dos canabinoides sintéticos utilizados nos produtos «*legal highs*» são fabricados por empresas químicas com sede na China. São expedidos sob a forma de pó a granel para a Europa, utilizando correio expresso e empresas privadas de correio; maiores quantidades podem ser expedidas por via aérea ou marítima. É frequente as autoridades europeias apreenderem remessas de vários quilos. Embora o grau de pureza destes pós a granel raramente seja determinado, um estudo da Coreia do Sul registou níveis de pureza de 75 % a 90 % nas amostras de pó a granel. Em 2015, mais de 24 000 apreensões de canabinoides sintéticos (24 210) foram feitas na Europa correspondendo a mais de 2,3 toneladas (2334 kg), das quais mais de 400 kg (444,245 kg) eram pó a granel. Isto representa um aumento de quase 7000 apreensões e mais de 1,6 toneladas (a maioria das quais consistindo em material vegetal) face a 2014.

Uma vez na Europa, são preparados os produtos para venda a retalho. A base vegetal a que são adicionadas as misturas para fumar é frequentemente constituída por damiana (*Turnera diffusa*) e plantas lamiaceae como a erva-cidreira, a menta e o tomilho. Os canabinoides sintéticos são misturados com o material vegetal ou polvilhados sobre este,

⁽¹⁾ Para efeitos de monitorização no âmbito do mecanismo de alerta rápido da UE, a expressão «canabinoides sintéticos» utilizada no presente documento inclui: o elevado número de substâncias agonistas dos recetores de canabinoides sintéticos (por exemplo, a substância JWH-018, que é um agonista dos recetores CB1 e CB2) detetado no mercado de drogas europeu; um número muito menor de moduladores alostéricos (por exemplo, Org 27569) que alteram a estrutura dos recetores de canabinoides e originam uma atividade alterada quando um ligante se liga aos recetores; e substâncias que atuam como inibidores da hidrólase das amidas de ácidos gordos (FAAH), que é a enzima responsável pela destruição do endocanabinoide anandamida (por exemplo, URB597). Este número das «Perspetiva sobre drogas» aborda apenas os agonistas de recetores de canabinoides sintéticos.

Factos e números

Mais de 620 novas substâncias psicoativas são atualmente monitorizadas pelo EMCDDA através do mecanismo de alerta rápido da UE, **169** das quais são agonistas dos recetores de canabinoides sintéticos.

São conhecidas **14** famílias químicas de canabinoides sintéticos.

2008 — o JWH-018 foi o primeiro canabinoide sintético a ser detetado num produto «*legal high*».

normalmente numa escala industrial, utilizando solventes como a acetona ou o metanol para dissolver os pós; em seguida, são utilizados equipamentos como betoneiras para misturar os ingredientes. Depois, a mistura é seca e embalada para venda na Internet por retalhistas de produtos «*legal high*» e em lojas convencionais.

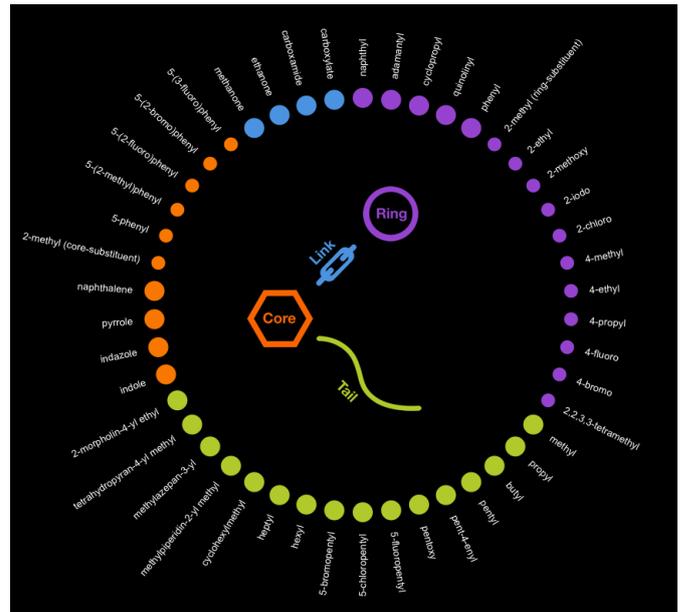
Devido à grande potência de alguns canabinoides sintéticos, a quantidade de pó necessária para cada pacote poderá não exceder algumas dezenas de miligramas. Por conseguinte, cada quilograma de pó a granel pode servir para produzir milhares de pacotes de produtos «*legal high*». A descoberta de instalações de transformação e embalagem, bem como de grandes quantidades de canabinoides sintéticos nos Países Baixos e na Bélgica, indica um envolvimento da criminalidade organizada no processo de distribuição. Também há indícios da existência, na Europa, de um significativo comércio retalhista baseado na Internet, sendo regularmente apreendidas pequenas quantidades destes produtos pelas autoridades aduaneiras e policiais.

A monitorização das lojas virtuais que vendem produtos «*legal high*» permite perceber melhor a variedade de misturas para fumar que nelas podem ser compradas, muitas das quais com canabinoides sintéticos. Essa monitorização, quando conjugada com a compra desses produtos à venda, para análise, permite igualmente acompanhar a evolução das substâncias presentes num produto ao longo do tempo e contribui para detetar precocemente os novos canabinoides que aparecem no mercado.

Prevalência

As informações disponíveis sobre a dimensão do consumo de produtos com canabinoides sintéticos são limitadas; no entanto, o conhecimento da situação está a melhorar, na medida em que mais países começaram a incluir perguntas sobre o consumo de novas drogas nos seus inquéritos à população em geral. Pelas informações atualmente disponíveis, afigura-se que a prevalência do seu consumo

Interativo



Interativo: desmistificação da química:
emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids

na população em geral é baixa na Europa. Foram lançados vários inquéritos destinados a examinar a prevalência do consumo de produtos de tipo «*Spice*», mas a sua cobertura e representatividade ainda são limitadas.

Há claras diferenças na prevalência do consumo de produtos com canabinoides sintéticos entre os mercados de droga europeus e americanos. Os mais recentes dados da prevalência nos EUA provêm do inquérito à população estudantil, realizado neste país, em 2014, e intitulado «*Monitoring the Future*», o qual sugere que o consumo está a diminuir, sendo a prevalência do consumo no último ano, entre os estudantes de 17/18 anos de idade, de 5,8 % em 2014, comparativamente a 7,9 % em 2013 e 11,3 % em 2012. Em 2011, de acordo com o mesmo inquérito, a «*marijuana sintética*» era a segunda droga mais consumida a seguir à canábis, com uma prevalência no último ano de 11,4 %.

Vários inquéritos efetuados em países europeus também recolheram dados sobre o consumo de canabinoides sintéticos, mas esses dados não são comparáveis, já que utilizam métodos, bases de amostragem e terminologia diferentes. Em conjunto, esses estudos indicam níveis de prevalência muito baixos. O Reino Unido (Inglaterra e País de Gales) incluiu a pergunta sobre o consumo de «*Spice*» em dois inquéritos às famílias consecutivos e registou níveis de prevalência ao longo da vida entre a população adulta (16 a 64 anos) de 0,2 % em 2010/2011 e de 0,1 % em 2011/2012. De acordo com o inquérito britânico sobre a criminalidade em Inglaterra e no País de Gales no período de 2014/2015, 0,9 % de adultos (16 a 59 anos) tinham consumido novas substâncias psicoativas no último ano, dos quais 61 %

tinham consumido uma mistura de ervas para fumar. A pergunta não foi repetida nos anos seguintes devido à baixa taxa de prevalência.

Em Espanha, em 2014, um inquérito nacional sobre o consumo de drogas entre a população estudantil dos 14 aos 18 anos a uma amostra de 37 486 indivíduos identificou níveis reduzidos de consumo de produtos «Spice», com taxas de prevalência de 0,8 % em 2014 para consumo ao longo da vida, diminuindo de 1,4 % em 2012 e 1,1 % em 2010. Num inquérito à população em geral realizado em 2013 também em Espanha, 0,5 % dos 23 136 inquiridos (de idades entre os 15 e os 64 anos) registou um consumo ao longo da vida de Spice.

Em França, um inquérito à população adulta (18 aos 64 anos) realizado em 2014, que incluía uma pergunta sobre o consumo de «canabinoides sintéticos», registou uma taxa de consumo ao longo da vida de 1,7 %. As pessoas que consomem estes novos produtos sintéticos pela primeira vez são, na sua maioria, homens (2,3 % contra 1,2 % de mulheres), e da geração mais jovem (menos de 35 anos): 4,0 % das pessoas com idades entre os 18 e os 34 anos experimentaram canabinoides sintéticos, em comparação com 0,6 % dos 35 aos 64 anos. Outro inquérito a jovens de 17 anos, realizado em França, concluiu que 1,7 % desses jovens já tinham consumido um canabinoide sintético.

O inquérito do Conselho Sueco de Informação sobre Álcool e outras Drogas (CAN) de 2015 inquiria a população estudantil sobre o consumo de novas substâncias psicoativas. Registou uma diminuição comparativamente com outros anos, nos 9.^o e 11.^o anos, com 1,6 % e 3,2 %, respetivamente, a registarem consumo em determinada altura. Os canabinoides sintéticos eram as novas substâncias psicoativas mais utilizadas por jovens no 9.^o ano e no segundo ano do nível secundário superior.

Na Alemanha, a câmara municipal de Francoforte estudou a utilização de misturas para fumar e de «Spice» entre a população estudantil dos 15 aos 18 anos, tendo registado níveis de consumo ao longo da vida de 7 % em 2009, 9 % em 2010 e 7 % em 2011 e 2012. Em 2013, o consumo ao longo da vida de misturas para fumar reduziu para 5 %, mas aumentou para 6 % em 2014 e manteve-se nos 6 % em 2015. Contudo, continua abaixo dos valores registados entre 2009 e 2012. Os estudantes que mencionaram o consumo de «Spice» eram, na sua maioria, consumidores experimentados de canábis.

Por último, vários estudos levados a cabo em grupos específicos (frequentadores de clubes noturnos, utilizadores da Internet, etc.), utilizando amostras não-probabilísticas, identificaram níveis mais elevados de consumo de canabinoides sintéticos do que entre a população em

geral. O Global Drug Survey de 2012, por exemplo, registou níveis de prevalência no último ano de 3,3 % entre todas as pessoas que responderam ao inquérito no Reino Unido (não representativas da população em geral) e de 5,0 % entre as que frequentam regularmente os clubes noturnos desse país.

No Reino Unido, o consumo de canabinoides sintéticos entre reclusos é particularmente preocupante. Um inquérito realizado em 2016 nos estabelecimentos prisionais do Reino Unido concluiu que 33 % dos 625 reclusos comunicaram o consumo de «Spice» no mês anterior (comparativamente com 14 % do consumo de canábis no mês anterior). Os níveis de prevalência do consumo de «Spice» no mês anterior entre estabelecimentos prisionais variava entre os 15 % e os 71 %. Aos indivíduos que tinham consumido «Spice» no mês anterior foi perguntado sobre a frequência semanal de consumo. Os resultados indicaram que 31 % tinham consumido «Spice» uma ou duas vezes por semana, 8 % uma vez por semana, 15 % 2 a 3 vezes por semana e 46 % quase diariamente. Um estudo anterior realizado em 2015 pelo serviço de inspeção prisional do Reino Unido (HM Inspectorate of Prisons) em que participaram 1 376 reclusos em oito estabelecimentos concluiu que 10 % consumiam «Spice» nos respetivos estabelecimentos.

Consequências adversas para a saúde associadas aos canabinoides sintéticos

Os efeitos adversos para a saúde que são associados aos canabinoides sintéticos prendem-se com as propriedades intrínsecas dessas substâncias, com o que o organismo faz às substâncias e com a forma como os produtos são fabricados. Já se registaram muitos casos de intoxicações não fatais e um número mais pequeno de mortes associadas ao seu consumo. Tendo em conta a elevada potência de alguns destes compostos, a probabilidade de que produzam efeitos tóxicos parece ser elevada. Estes riscos podem ser agravados pelo processo de fabrico, do qual poderá resultar uma distribuição desigual das substâncias presentes no material vegetal. Tal poderá fazer com que alguns produtos contenham partes («hot pockets») com concentrações elevadas de canabinoides, dando origem a doses superiores ao previsto e aumentando o risco de ocorrências adversas com efeitos graves. É igualmente provável que alguns desses efeitos adversos se devam a outros mecanismos que não a interação com os recetores de canabinoides, como, por exemplo, à interferência com outras funções fisiológicas no organismo.

Um estudo sistemático recente das ocorrências adversas associadas aos produtos com canabinoides sintéticos concluiu que os sintomas de intoxicação mais referidos eram a agitação, a náusea e um ritmo cardíaco anormalmente acelerado, enquanto outras ocorrências adversas com efeitos

graves (tais como derrames, convulsões, ataques cardíacos, falência dos tecidos musculares, lesões nos rins, psicoses e vômito grave ou prolongado) e as mortes associadas eram menos comuns. Foram também referidos sintomas que sugerem dependência e abstinência. De um modo geral, é difícil calcular até que ponto estes efeitos adversos são comuns porque, entre outros fatores, se desconhece o número total de pessoas expostas às drogas.

Uma das características mais marcantes dos produtos com canabinoides sintéticos é a sua capacidade para provocar surtos de intoxicações em massa. Por vezes, são afetadas centenas de pessoas durante um curto período de tempo, um problema grave que se manifestou nos últimos anos nos Estados Unidos e na Rússia. Na Rússia, em 2014, o canabinoide MDMB-FUBINACA foi associado a mais de 600 intoxicações, incluindo 15 mortes, durante um período de duas semanas. No início de 2016, esta substância foi identificada no mercado europeu, motivando um alerta do EMCDDA em matéria de saúde pública para a sua rede de alerta rápido. Em 2015, ocorreu outro grande surto nos Estados Unidos, que parece ter estado parcialmente associado a uma substância denominada ADB-FUBINACA. Embora estes tipos de surtos aparentem ser raros na Europa, em 2015, na Polónia, foram comunicadas mais de 200 situações de urgência hospitalar em menos de uma semana depois de as pessoas terem afirmado que tinham fumado um produto denominado «Mocarz».

Em julho de 2016, o MDMB-CHMICA foi o primeiro agonista dos recetores de canabinoides sintéticos a ser sujeito a uma avaliação dos riscos pelo EMCDDA e recentemente foi sujeito a medidas de controlo e sanções penais em toda a Europa. O MDMB-CHMICA está classificado como um potente agonista integral do recetor CB1 e demonstrou ser também um agonista do recetor CB2. Na altura em que foi efetuada a avaliação de riscos, foram comunicadas ao EMCDDA 25 intoxicações agudas e 28 mortes associadas ao MDMB-CHMICA. O MDMB-CHMICA foi responsável ou terá contribuído para 12 dos casos de morte. Em três casos, foi mesmo a única substância detetada. O MDMB-CHMICA está disponível no mercado de drogas europeu desde, pelo menos, agosto de 2014, e na altura em que a avaliação de riscos foi efetuada, tinha sido detetado em 23 Estados-Membros, na Turquia e Noruega. Informações fornecidas ao EMCDDA e à Europol registavam a apreensão de mais de 120 kg de MDMB-CHMICA com aproximadamente 67 kg e 46 kg sob a forma de material vegetal e de pó, respetivamente. A maior apreensão única de produto a granel notificada ao EMCDDA, foi de 40 kg de pó de pureza extremamente elevada contendo MDMB-CHMICA, proveniente da China.

A monitorização de ocorrências adversas com efeitos graves pelo EMCDDA e os conhecimentos atuais dos efeitos farmacológicos e toxicológicos de alguns canabinoides

sintéticos mostram que esses compostos podem prejudicar gravemente a saúde humana, embora os mecanismos envolvidos ainda sejam insuficientemente compreendidos.

Evolução recente

Desde o início do fenómeno dos canabinoides sintéticos, estas substâncias têm sido detetadas em grande número em produtos vendidos como «misturas de ervas para fumar». Mais recentemente, porém, vários países também comunicaram a sua deteção em produtos semelhantes a resina de canábis vendidos como «*legal high*», caso do «Incenso Afegão», ou no mercado de drogas ilícitas, como meras imitações da resina de canábis. Esta evolução terá provavelmente a ver com a popularidade desta droga em muitos países. Também foram detetados canabinoides sintéticos em misturas que continham outras substâncias psicoativas novas, designadamente estimulantes, alucinogénios e sedativos/hipnóticos; esta situação tanto pode ser deliberada como accidental. Num pequeno número de casos, a presença de canabinoides sintéticos foi detetada em comprimidos ou cápsulas que pareciam ser de ecstasy. Na Hungria e nos Estados Unidos, estes deram origem a grupos de intoxicações graves. Outra evolução recente foi a descoberta de canabinoides sintéticos nas recargas de líquido utilizadas em cigarros eletrónicos, a qual reflete, muito provavelmente, a popularidade ultimamente adquirida pelo «vaping» entre os jovens.

O mecanismo de alerta rápido do EMCDDA tem vindo a monitorizar atentamente a evolução dos canabinoides sintéticos desde a sua identificação no mercado europeu em 2008. Uma característica distintiva desta família química é o modo como tem evoluído e se tem adaptado ao longo deste período. Torna-se evidente que os inovadores padrões de substituição química que têm caracterizado este fenómeno exigirão uma monitorização apertada e contínua da evolução no terreno, nomeadamente dos danos causados pelos canabinoides sintéticos.

A química e a denominação dos canabinoides sintéticos

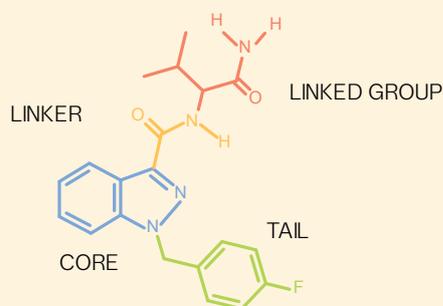
Muitos dos canabinoides sintéticos monitorizados pelo EMCDDA através do mecanismo de alerta rápido da UE têm nomes de código relacionados com a sua descoberta, obtidos, em alguns casos, a partir das iniciais dos cientistas que os sintetizaram pela primeira vez: por exemplo, «JWH» corresponde a John W. Huffman e «AM» a Alexandros Makriyannis. Noutros casos, os códigos de nomes podem ter origem no nome da instituição ou empresa onde foram sintetizados pela primeira vez: a série «HU» de canabinoides sintéticos provém da Universidade Hebraica (Hebrew University) de Jerusalém, ou a série «CP» da Carl Pfizer. Em alguns casos, é provável que os nomes tenham sido escolhidos pelos fabricantes de produtos «*legal high*» para ajudar a comercializar os produtos. Exemplos claros desta opção são os nomes «AKB-48» e «2NE1», utilizados em alternativa às denominações APINACA e APICA. Na verdade, «AKB-48» é o nome de uma banda feminina japonesa muito popular e «2NE1» o de uma banda feminina da Coreia do Sul. Por último, o canabinoide sintético XLR-11 foi aparentemente batizado com o nome do primeiro foguetão de combustível líquido desenvolvido nos EUA para utilização em aeronaves, numa possível alusão ao que o vendedor promete aos consumidores da substância.

Muitos canabinoides sintéticos recebem agora nomes de código obtidos a partir das suas longas denominações químicas, por exemplo, APICA, de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indole-3-carboxamida, e APINACA, de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazole-3-carboxamida. O EMCDDA sistematizou este método tendo em vista a sua aplicação às novas substâncias emergentes e mostrar como as várias partes constituintes podem ser reunidas. As estruturas de muitos canabinoides sintéticos podem ser divididas em quatro categorias de componentes: cauda, núcleo, ligação e grupo ligado. A atribuição de um nome de código a cada componente permite identificar a estrutura química do canabinoide sem a sua longa denominação química. A sintaxe proposta para denominar os canabinoides sintéticos que obedecem a este padrão é a seguinte:

Grupoligado – CaudaNúcleoLigação

Esta ordenação dos componentes segue a ordem observada nas suas denominações químicas mais longas, como acontece em APICA: N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indole-3-carboxamida. Quando estiver presente um substituinte da cauda (isto é, 5F), deverá figurar à frente do nome e os substituintes do grupo ligado deverão figurar antes do grupo ligado; os substituintes do núcleo serão colocados no fim do código.

Aplicando o novo sistema a um canabinoide sintético recentemente notificado:



N-(1-carbamoyl-2-metil-propil)-1-[(4-fluorofenil)metil]
indazol-3-carboxamida

Denominação atual: AB-FUBINACA

Nova denominação: MABO-FUBINACA

Os códigos de caracteres utilizados baseiam-se não só nos caracteres propriamente ditos, mas também na sua disposição. Por exemplo, «A» identifica a substância amina no grupo ligado e «CA» identifica a carboxamida. Aplicando a sintaxe e os códigos descritos, os canabinoides sintéticos que sigam esta estrutura terão uma abreviatura única.

www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids

Referencias bibliográficas

- American Association of Poison Control Centers (n.d.), 'Synthetic cannabinoids', AAPCC, Alexandria, VA.
- Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nezet O., Spilka S. (2015), Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, *Tendances* 99, pp. 1–8, in press.
- Behonick, G., Shanks, K.G., Firchau, D.J., Mathur, G., Lynch, C.F., Nashelsky, M., Jaskierny, D.J., Meroueh, C. (2014), 'Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22', *Journal of Analytical Toxicology* 38:8, pp. 559–62.
- Bernard C., Wersé, B. and Schell-Mack, C. (2013), MoSyD, Jahresbericht 2012, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Brenneman, R., Papsun, D. M., Logan, B. K. and Neavyn, M. J. (2016), 'Death-like slumber: Toxic outbreak of AB-FUBINACA', *Journal of Medical Toxicology*, 12(1), p. 39.
- Centers for Disease Control and Prevention (2013), 'Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use — multiple States', *Morbidity and mortality weekly report* 62, pp. 93–8.
- Choi, H., Heo, S., Choe, S., Yang, W., Park, Y., Kim, E., et al. (2013), 'Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS', in *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, pp. 3937–44.
- Drug Enforcement Administration (2015), 'Proposed rule schedules of controlled substances: Temporary placement of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA into Schedule I', *Federal Register* 80(179), pp. 55565–55568.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009), *Understanding the 'Spice' phenomenon*, EMCDDA Thematic Paper, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Fisar, Z. (2010), 'Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids.' *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381(6), pp. 563–72.
- Freeman, M. J., Rose, D. Z., Myers, M. A., et al. (2013), 'Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana 'spice', *Neurology* 81(24), pp. 2090–3.
- Guardian/Mixmag Survey (2012), accessed 13.3.2013.
- Gurney, S. M. R., Scott, K. S., Kacinko, S. L., Presley, B. C. and Logan, B. K. (2014), 'Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs', *Forensic Science Review* 26, pp.53–78.
- Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., and Auwärter, V. (2013), 'Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings', *Addiction* 108, pp. 534–44.
- Home Office (2015), 'Tables for drug misuse: Findings from the 2014 to 2015 CSEW', Home Office, London.
- Hurst, D., Loeffler, G., and McLay, R. (2011), 'Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series', *American Journal of Psychiatry*, 168, pp. 1119.
- Kasper, A. M., Ridpath, A. D., Arnold, J. K., et al. (2015), 'Severe illness associated with reported use of synthetic cannabinoids: Mississippi, April 2015', *Morbidity and Mortality Weekly Report* 64(39), pp. 1121–1122.
- Lindigkeit, R., et al. (2009), 'Spice: a never ending story?', *Forensic Science International* 191 pp. 58–63.

- Macfarlane, V. and Christie, G. (2015), 'Synthetic cannabinoid withdrawal: A new demand on detoxification services', *Drug and Alcohol Review* 34(2), pp. 147–153.
- Monte, A.A., Bronstein, A.C., Cao, D.J., Heard, K.J., Hoppe, J.A., Hoyte, C.O., Iwanicki, J.L., Lavonas, E.J. (2014), 'An outbreak of exposure to a novel synthetic cannabinoid', *New England Journal of Medicine*, 23:370(4), pp. 389–90.
- National Institute on Drug Abuse (2014), *Monitoring the Future Survey 2014, overview of findings*, NIDA, Bethesda, MD. Available at: www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/monitoring-future/monitoring-future-survey-overview-findings-2014
- Office for National Statistics (2012), *Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales*. Home Office, London.
- Ogata, J., Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., and Goda, Y. (2013), 'DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs', in *Forensic Science International*, 227, pp. 33–41.
- Shevyrin, V., Melkozerov, V., Nevero, A., et al. (2016), 'Identification and analytical characteristics of synthetic cannabinoids with an indazole-3-carboxamide structure bearing a N-1-methoxycarbonylalkyl group', *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 407(21), pp. 6301–6315.
- Smith, K. and Flatley, J. (eds) (2011), *Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. England and Wales*, Home Office, London.
- Spanish Observatory on Drugs (2013), *Survey on Alcohol and Drugs in Spain (EDADES)*
- Spanish Observatory on Drugs (2012), *Survey on drug use among Secondary School Students in Spain 2012 (ESTUDES)*.
- Spilka, S., Le Nézet, O., Ngantcha, M. and Beck, F. (2015), 'Drug use in 17-year-olds: Analysis of the ESCAPAD survey', *Tendances* 100.
- Tait, R. J., Caldicott, D., Mountain, D., Hill, S. L., Lenton, S. (2016), 'A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment', *Clinical Toxicology (Philadelphia)* 54(1), pp. 1–13.
- Uchiyama, N. et al. (2010), 'Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products', *Forensic Science International* 198 pp. 31–8.
- Werse, B., Bernard C. Schell-Mack, C., Morgenstern, C. (2012), *MoSyD, Jahresbericht 2011*, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Morgenstern, C. and Sarvari, L. (2014), *MoSyD, Jahresbericht 2013*, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Müller, O., Schell, C., Morgenstern, C. (2011), *Jahresbericht MoSyD*, Drogentrends in Frankfurt am Main 2010, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Kamphausen, G., Egger, D., Sarvari, L. and Müller, D. (2015), *MoSyD Jahresbericht 2014: Drogentrends in Frankfurt am Main*, Centre for Drug Research, Frankfurt am Main.